

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-511204
(P2003-511204A)

(43) 公表日 平成15年3月25日 (2003.3.25)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 M 25/00
5/158

識別記号

3 0 6

F I

A 6 1 M 25/00
5/14

テマコード* (参考)

3 0 6 D 4 C 0 6 6
3 6 9 F 4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2001-531070(P2001-531070)
(86) (22) 出願日 平成12年10月4日 (2000.10.4)
(85) 翻訳文提出日 平成14年4月22日 (2002.4.22)
(86) 国際出願番号 PCT/US 00/27367
(87) 国際公開番号 WO 01/028473
(87) 国際公開日 平成13年4月26日 (2001.4.26)
(31) 優先権主張番号 60/161,660
(32) 優先日 平成11年10月21日 (1999.10.21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, PL, TR, US, ZA

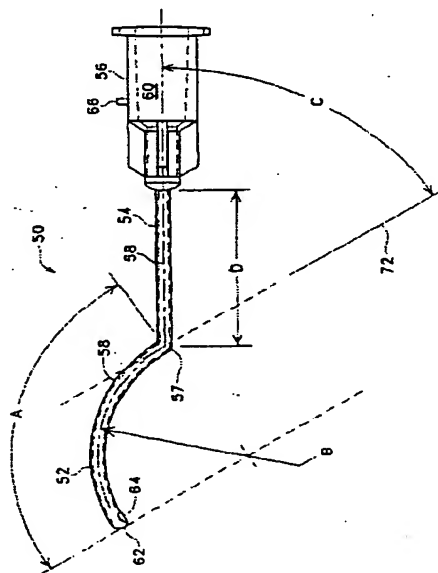
(71) 出願人 アルコン、インコーポレイティド
スイス国、ツューハー-6331 ヒューネン
ベルク、ボシュ 69
(72) 発明者 クラーク、アボット エフ.
アメリカ合衆国、テキサス 76017、アー
リントン、レイチェル コート 5603
(72) 発明者 ダーリン、デイビッド シー.
アメリカ合衆国、テキサス 76016、アー
リントン、パールウッド ドライブ 2806
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テノン下薬剤送出

(57) 【要約】

薬剤送出用カニューレ (50) が開示される。カニューレの一実施形態は、ヒトの眼の眼球の曲率半径と実質的に等しい曲率半径を有する先端部 (52) と、基端部 (54) と、先端部と基端部を区分する曲折部とを含む。曲折部における先端部の接線 (72) は、基端部に対して56度以下の角度で配置されている。カニューレは、斑に近いヒトの眼の後方部へのテノン下薬剤送出を可能にする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヒトの眼の眼球の曲率半径に実質的に等しい曲率半径を有する先端部と、

基端部と、

前記先端部と前記基端部とを区分する曲折部とを含み、

前記曲折部における前記先端部の接線は、前記基端部に対して約56度以下の角度で配設されている、カニューレ。

【請求項 2】 前記先端部は、約15mmから約18mmの円弧長を含んでなる請求項1のカニューレ。

【請求項 3】 前記先端部に連結された、注射器に着脱自在に連結するためのハブと、

前記先端部及び前記基端部内で軸方向に配設された中空孔とを更に含む、請求項1のカニューレ。

【請求項 4】 前記先端部は、内側面と該内側面上にオリフィスを有する先端とを含む請求項1のカニューレ。

【請求項 5】 前記先端部は、ヒトの眼の眼球の曲率半径に実質的に等しい曲率半径を有する請求項1のカニューレ。

【請求項 6】 前記先端部の前記曲率半径は約11.5mmから約14mmである請求項1のカニューレ。

【請求項 7】 前記先端部はプラスチックを含む請求項1のカニューレ。

【請求項 8】 前記先端部は先端と該先端に近いオリフィスとを含み、かつ前記先端に近い前記先端部の部はプラスチックを含み、かつ前記先端部の残部は金属を含む請求項1のカニューレ。

【請求項 9】 前記角度は約56度である請求項1のカニューレ。

【請求項 10】 前記先端部は複数のオリフィスを含み、前記オリフィスの各々は前記中空孔に連通している請求項3のカニューレ。

【請求項 11】 前記先端部は概ねオリーブ形状を有する先端を含む請求項1のカニューレ。

【請求項 12】 前記先端部は、

先端と、

前記先端の近くに配置された光ファイバー光源とを含む請求項1のカニューレ

。

【請求項13】 前記先端部、前記基端部及び前記曲折部は第一管孔を含み、かつ

前記第一管孔に実質的類似する形状を有しかつ前記第一管孔と隣接して配置された第二管孔を更に含む、請求項1のカニューレ。

【請求項14】 前記第一管孔と前記第二管孔とは連通しない請求項13のカニューレ。

【請求項15】 更に先端を含み、かつ前記第一管孔と前記第二管孔とは前記先端の近くで連通している請求項13のカニューレ。

【請求項16】 前記曲折部は、前記先端部が患者の眼に挿入されるときに、患者の顔、鼻及び眉毛に前記注射器が干渉するのを防止する構成である請求項3のカニューレ。

【請求項17】 テノン嚢下、かつ眼の縁部後方点でヒトの眼の強膜上へカニューレを挿入する工程、および

前記カニューレを介して薬剤を注入し、強膜の外面上に薬剤貯蔵部を形成する工程とを含み、

前記カニューレが、

ヒトの眼の眼球の曲率半径に実質的に等しい曲率半径を有する先端部と、基端部と、

前記先端部と前記基端部とを区分する曲折部とを含み、

前記曲折部における前記先端部の接線が、前記基端部に対して約56度以下の角度で配設されている、ヒトの眼に薬剤を送出する方法。

【請求項18】 前記カニューレの前記先端部は先端を含み、前記先端を眼の班の近くに配置する工程を更に含む請求項17の方法。

【請求項19】 前記薬剤は懸濁剤を含む請求項17の方法。

【請求項20】 前記薬剤は乳剤を含む請求項17の方法。

【請求項21】 前記薬剤は軟膏剤を含む請求項17の方法。

【請求項 2 2】 前記薬剤はゲルを含む請求項17の方法。

【請求項 2 3】 前記懸濁剤は生体侵食性ポリマーを含む請求項19の方法。

【請求項 2 4】 前記懸濁剤は非生体侵食性ポリマーを含む請求項19記載の方法。

【請求項 2 5】 前記先端部はヒトの眼の強膜の曲率半径に実質的に等しい曲率半径を有する請求項17記載の方法。

【請求項 2 6】 前記挿入する工程はヒトの眼の上側頭四分円へ挿入する工程を含む請求項17の方法。

【請求項 2 7】 前記挿入する工程はヒトの眼の下側頭四分円へ挿入する工程を含む請求項17の方法。

【請求項 2 8】 前記薬剤は4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)-17 α , 21-ジオール-3, 20-ジオン及び4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)-17 α , 21-ジオール-3, 20-ジオン-21-アセテートからなる群より選択された医薬活性剤を含む、請求項17の方法。

【請求項 2 9】 前記薬剤はエリプロディル(eliprodiol)を含む請求項17の方法。

【請求項 3 0】 前記薬剤はネパフェナック(nepafenac)を含む請求項17の方法。

【請求項 3 1】 テノン嚢下、かつヒトの眼の縁部後方点でヒトの眼の強膜上方にカニューレを挿入する工程、および

前記カニューレを介して薬剤を注入して、ヒトの眼の強膜の外面に薬剤貯蔵部を形成する工程を含み、

前記カニューレが、ヒトの眼の眼球の曲率半径と実質的に等しい曲率半径を有する先端部有し、

前記薬剤は、4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)-17 α , 21-ジオール-3, 20-ジオン及び4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)-17 α , 21-ジオール-3, 20-ジオン-21-アセテートからなる群より選択された医薬活性剤を含む、ヒトの眼に薬剤を送出する方法。

【請求項 3 2】 前記注入する工程は、前記班の概ね上方で前記強膜の外表面

上に前記薬剤貯蔵部を形成する工程を含む請求項31の方法。

【請求項 3 3】 前記先端部の先端を前記班の近くに配置する工程を更に含む請求項31の方法。

【請求項 3 4】 注射器に着脱自在に連結するためのハブと、
基端部と、

先端、前記先端に近いオリフィス、およびヒトの眼の眼球の曲率半径に実質的に等しい曲率半径を有する先端部とを含み、

前記先端に近い前記先端部の部はプラスチックを含む、カニューレ。

【請求項 3 5】 前記先端部の残部は金属を含む請求項34のカニューレ。

【請求項 3 6】 前記先端部及び前記基端部は19ゲージである請求項1のカニューレ。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

本出願は、参照することによって全体が本明細書に組み込まれている、1999年10月21日出願の米国仮出願番号60/161,660の利益を請求する。

【０００２】

【発明の分野】

本発明は、眼科的に許容できる医薬活性剤の眼の裏面への送出に関する。更に詳細には、限定的でなく、本発明は、班に近接するヒトの眼の後方部へ薬剤貯蔵部をテノン下送出する装置及び方法に関する。

【０００３】

【関連技術の説明】

眼の後方部の種々の病気及び異常が視覚を脅かす。加齢性班変質（ARMD）、脈絡膜血管新生（CNV）、網膜症（例えば、糖尿病網膜症、硝子体網膜症）、網膜炎（例えば、サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎）、ブドウ膜炎、班水腫及び緑内障が種々の例として挙げられる。

【０００４】

加齢性班変質（ARMD）は、老人の失明の主要原因である。ARMDは視覚の中心を襲い、曇らせて、読書、運転、その他の細かい作業を難しく、又は不可能にする。アメリカ合衆国だけで、毎年約200,000件の新たなARMDが発生している。75歳以上の人口の約40パーセント、60歳以上の人口の約20パーセントが、ある程度の班変質を患っていると現在推定されている。「湿性」ARMDは、最もよく失明を引き起こす型のARMDである。湿性ARMDにおいて、新たに形成される脈絡膜血管（脈絡膜血管新生（CNV））は、流体を漏洩させ、網膜に進行性の損傷を与える。

【０００５】

ARMDにおけるCNVの特定の症例において、主に2つの治療法が現在開発中である。即ち、（a）光凝固術及び（b）新脈管形成抑制因子の使用である。しかし、CNVが窩の近傍で発生するときには、光凝固術は網膜に有害であり実用的でない。更に、光凝固術は、次第にCNV再発の原因となっていくことが多い。また、抗

脈管形成剤の経口投与が体系的治療法として試験されている。しかし、薬剤特有の代謝抑制により、体系的投与によって眼に供給されるのは通常の治療薬濃度以下である。従って、有効な眼内薬剤濃度を実現するには、容認できないほど多い量を投与するか、通常の量を繰り返し投与するかが必要とされる。また、眼に局部的に抗脈管形成剤を送出するために種々の移植片が開発されている。このような移植片の例は、Wongの米国特許番号第5,824,072号、Gwon他の米国特許番号第5,476,511号、Ashton他の米国特許番号第5,773,019号に開示されている。

【0006】

また、ブドウ膜炎又は前方部手術に関連する後部ブドウ膜炎又は班水腫の治療のためのコルチコステロイドのテノン下注入を実行するために長さ5/8インチ、25ゲージの直線針を使用することが知られている。ブドウ膜炎：診断と処置に対する臨床的取り組み(Uveitis: A Clinical Approach to Diagnosis and Management) (第2版)、Ronald E. Smith及びRobert A. Nozik, 1989, pp 63-68; 「眼周囲注入後のエコーグラフによるコルチコステロイドのローカリゼーション」(Echographic Localization of Corticosteroids After Periocular Injection) William R. Freeman, Ronald L. Green及びRonald E. Smith, American Journal of Ophthalmology 103:281-288、1987年3月を参照。このような方法において、医師は、後部毛様体動脈又は視神経を貫通することなく班近傍へ針の先端を配置するよう試みる。しかし、医師は、直線針の接触による眼窩内の眼球の動きと同様にその先端を見ることができないので、班近傍の目的の位置に先端を正確に配置することは非常に難しい。同様の理由により、先端が正確にテノン囊下に位置しているかを確認することもまた非常に難しい。このような方法では、班を覆う範囲に薬剤を特定量均一に配送することは保証できない。事実、班上にあるテノン下空間に到達する薬剤は、この方法によって注入される薬剤の約57パーセントに過ぎないという文献報告がある。「眼周囲注入後のエコーグラフによるコルチコステロイドのローカリゼーション」("Echographic Localization of Corticosteroids After Periocular Injection"), 282-285頁。また、直線針を強膜の湾曲面に沿って動かすことにより、上にあるテノン囊を「テント」する、つまり引っ張る。このような動きによりテノン囊を貫通し、周囲組織に薬剤の注入す

る。更にまた、このような動きにより誤って強膜を貫通し、結果として硝子体窩に薬剤を注入することになるかもしれない。更に重要なことには、強膜を貫通することにより眼に重大な損傷を与えるか、さらに失明することになるかもしれない。記録に残された、このような貫通による合併症には、出血、網膜中心静脈閉鎖、網膜中心動脈閉鎖が含まれる。

【0007】

図6を参照すると、ハブ201、直線状基端部202及び角度付き先端部204を有する、白内障及び硝子体網膜手術のために麻酔をテノン下注入するための、先の丸い19ゲージのカニューレ200もまた公知である。「硝子体網膜手術の局所麻酔」(“Local Anesthesia for Vitreoretinal Surgery”), Calvin E. Mein及びMichael G. Woodcock, Retina 10:47-49, 1990; 「白内障手術の眼麻酔：直接テノン下方法」(“Ocular Anesthesia for Cataract Surgery: A Direct Sub-Tenon's Approach”), Ophthalmic Surgery 21:696-699, 1990; 「単一四分円テノン下ボックス：眼手術の新局所麻酔技術の評価」(“Single Quadrant Sub-Tenon's Block: Evaluation of New Local Anaesthetic Technique for Eye Surgery”), Anaesthesia and Intensive Care 24:241-244, 1996年4月を参照。しかし、このようなカニューレもまた、班上のテノン下空間に薬剤を送出するために使用した場合、上述の「テント」及び貫通の問題を起こす。

【0008】

図7に示すように、緩やかに湾曲した、白内障手術のために麻酔をテノン下注入するためのカニューレ210もまた公知である。「局所麻酔用湾曲テノン下カニューレ」(“Curved, Sub-Tenon Cannula for Local Anesthesia”), Julian D. Stevens, Ophthalmic Surgery, 24:121-122, 1993年2月を参照。しかし、このカニューレもまた、班上のテノン下空間に薬剤を送出するために使用した場合、上述の「テント」及び貫通の問題を起こす。

【0009】

直線状基端部及び、直線部に対して90度の角度で形成された湾曲先端部を有する、テノン囊下に局所麻酔液を注入するための24ゲージのカニューレもまた公知である。直線部は長さ5mmである。湾曲部は曲率半径14mmであり、円弧の長

さ27mmである。「改良局部麻酔用テノン下カニューレ」("A Modified Sub-Tenon's Cannula for Local Anesthesia"), P. Muthusamy及びRichard F. Hommersom, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, Volume 8, No. 3 (1996年7月)を参照。しかし、その形状のために、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル形態の薬剤、又は、生体侵食性(bioerodable)ポリマー又は非生体侵食性(non-bioerodable)ポリマーを含む形態の薬剤の送出には不適である。

【0010】

従って、眼科学分野においては、薬剤貯蔵部を班に近いヒトの眼の後方部にテノン下送出する、上記制限を受けない、改良された装置及び方法が待望されている。改良された装置及び方法は、患者にとって安全であり、医師にとって使用が簡単であり、広範な種類の調合物の送出が可能であり、外来患者に対して実行可能でなければならない。

【0011】

[発明の概要]

本発明の1つの態様は、ヒトの眼の眼球の曲率半径と実質的に等しい曲率半径を有する先端部と、基端部と、前記先端部と前記基端部とを区分する曲折部とを含むカニューレを含んでなる。前記曲折部における前記先端部の接線は、前記基端部に対して約56度以下の角度で配置されている。

【0012】

他の態様において、本発明はヒトの眼に薬剤を送出する方法を含んでなる。カニューレは、テノン嚢の下かつヒトの眼の強膜上で眼の縁部後方点に挿入される。カニューレは、ヒトの眼の眼球の曲率半径と実質的に等しい曲率半径を有する先端部を含む。薬剤は前記カニューレを介して注入され、前記強膜の外面に薬剤貯蔵部を形成する。前記薬剤は、4,9(11)-プレグナジエン(Pregnenolone)-17 α ,21-ジオール-3,20-ジオン及び4,9(11)-プレグナジエン(Pregnenolone)-17 α ,21-ジオール-3,20-ジオン-21-アセテートからなる群より選択された医薬活性剤を含む。

【0013】

他の態様において、本発明は、注射器に着脱自在に連結するハブと、基端部と、先端部とを含むカニューレを含んでなる。先端部は、先端、該先端に近傍のオ

リフィス、ヒトの眼の眼球の曲率半径と実質的に等しい曲率半径を有する。前記先端に近い前記先端部の部分はプラスチックを含む

本発明のより完全な理解のため、及び本発明の更なる目的及び利益のために、添付図面を参照して以下に本発明の実施形態を説明する。

【0014】

[好適実施形態の詳細な説明]

本発明の好ましい実施形態及びその利点は、種々の図面中の類似かつ対応する部には同様番号が使用されている図面の図1から図5を参照することにより最もよく理解される。

【0015】

図1はヒトの眼10を概略的に図示する。眼10は角膜12、水晶体14、強膜16、脈絡膜18、網膜20及び視神経22を有する。眼10の前方部24は一般に眼10の線25より前方部を含む。眼10の後方部26は一般に眼10の線25より後方部を含む。網膜20は形状的に毛様体輪28に近接して、脈絡膜18に周状に物理的に付着している。網膜20は視神経22に対してわずかに側方に位置する班30を有する。眼科学においてよく知られているように、班30は主に網膜錐体からなり、網膜20の最高視力領域である。テノン囊又はテノン膜34は強膜16上に位置する。結膜36は縁32後方の眼球10の狭い領域（眼球結膜）を覆い、それぞれ上へ曲折し（上盲囊）、下へ曲折して（下盲囊）上眼瞼35及び下眼瞼37の内部領域を覆う。結膜36はテノン囊34の上に位置する。

【0016】

強膜16及びテノン囊34は眼球10の外面を形成する。ARMD、CNV、網膜症、ブドウ膜炎、囊様班水腫（CME）、緑内障及び他の病気又は後方部26の異常の治療法として、眼科的に許容できかつ薬学的に有効な特定量の薬剤貯蔵部38を強膜16の外面上でありかつテノン囊34の下に直接配置するのが好ましい。また、ARMD及びCMEの場合には、貯蔵部38を強膜16の外面上、テノン囊34の下で、概ねは班30の概ね上方に直接配置するのが最も好ましい。ニュージーランド白ウサギを使用した研究において、4,9(11)-プレグナジエン(Pregnen-17 α ,21-ジオール-3,20-ジオン-21-アセテートである、ニューハンプシャー州ウィルトンのステラロイ

ズ社(Steraloids, Inc.)から入手できるアンジオスタティックステロイド(angio static steroid)の薬剤貯蔵部は、強膜の外面上、テノン囊下でウサギの眼の赤道の少し後方に直接配置された。このような薬剤貯蔵部は結果として血管拡張ステロイドを濃縮し、網膜全体に行き渡らせ、結膜下ではあるがテノン囊の上に配置された貯蔵部によって送出された同様の薬剤濃度の10倍を注入一日後に計測した。ニュージーランド白ウサギのテノン囊は非常に薄いという事実があるので、これらの有益な結果は全く予期せぬものである。ヒトの眼10のテノン囊もまた非常に薄いということに留意するのは重要である。4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)- 17α , 21-ジオール-3, 20-ジオン-21-アセテート及び関連する化合物4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)- 17α , 21-ジオール-3, 20-ジオンについては、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれた、米国特許番号第5, 770, 592号及び第5, 679, 666号に更に十分に説明されている。

【0017】

ここで図2を参照すると、本発明の好ましい実施形態による薬剤貯蔵部38を形成するカニューレが概略的に図示される。カニューレ50は一般に先端部52、基端部54及びハブ56を含む。中空孔58は先端部52及び基端部54内で軸方向に延び、ハブ56内で中空孔60に流動的に連結される。

【0018】

先端部52は、眼周囲組織の血管への損傷を防ぎ、強膜16上を滑らかに通過するための鈍な先端62を有するのが好ましい。薬剤調合物を送出するためのオリフィス64は先端62近くに位置する。オリフィス64は、関連組織閉塞(connective tissue blockage)の可能性を最小にするために、先端部52の下側又は内側で先端62から約1mmのところに位置するのが好ましい。これとは別に、オリフィス64は、先端部で上側又は外側に位置するか、又は先端部52の他の部分に位置してもよい。また、先端部52は、必要に応じて、複数オリフィスを有してもよい。オリフィス64は、滑らかな制御された薬剤の送出を確実にするため、好ましくは円形であり、0.025インチの直径を有するのが好ましい。これとは別に、他の形状及び寸法のオリフィス64を使用してもよい。

【0019】

先端部52及び基端部54は、19ゲージの針から形成するのが好ましい。しかし、注入する薬剤の速度及び／又は量によって他の寸法の管材料を利用してもよい。先端部52及び基端部54は外科用ステンレス鋼から作られるのが好ましい。テフロン（商標）などの他の従来材料、他の金属、金属合金、ポリエチレン、ポリプロピレン、他の従来プラスチック、又はそれらの組み合わせを使用してもよい。例えば、先端部52はプラスチックから作られてもよい。他の例としては、先端62に近い先端部52はプラスチックから作られ、先端部52の残部及び基端部54は金属から作られてもよい。プラスチックは、後述するようにカニユーレ50を眼10に挿入するときに、強膜16又はテノン囊の貫通の可能性を最小にするために、十分な柔軟性及び／又は可撓性を有するのが好ましい。また、プラスチックの特定ばかりでなく、先端部52のプラスチック部分の長さも、カニユーレ50が眼10に挿入されたときに先端部52が曲率半径Bを維持できるように選択されるのが好ましい。

【0020】

ハブ56は、従来の注射器（図示しない）に着脱自在に連結するためのものである。ハブ56は、American Standard AssociationのLuer Taper Specification 70.1に準拠するのが好ましい。ハブ56は、先端部52及び基端部54と共通面上にある位置決め突起66を含むのが好ましい。突起66は、テノン囊34の下に挿入されたときでさえも医師が先端部52の方向を知る事を可能とする。ハブ56は従来のプラスチックから作られるのが好ましい。

【0021】

図1及び図2を参照すると、先端部52は円弧長A及び成人の眼10の強膜16の挿入点70a又は70bからの曲率に非常に近似する曲率半径Bを有し、挿入点それぞれは縁32の後方約5mmから約10mmのところにあることが好ましい。円弧長A及び曲率半径Bは、薬剤貯蔵部38の、更に詳細には、特定量の医薬活性剤の概ね班30上方で強膜16上への設置を確実にする。

【0022】

円弧長A及び曲折部57は、また、強膜16に沿ってカニユーレ50を挿入する深さを制限し、先端62が後毛様体動脈40又は視神経22に誤って接触して損傷を与えることを防ぐ。成人の眼10のために、及びカニユーレ50の上側頭又は下側頭テノン

下挿入のために、円弧長Aは約15mmから約18mmであることが好ましい。円弧長Aは、平均的な成人の眼よりも大きいか又は小さい眼の患者に応じて、小さい眼の小児患者に応じて、又はテノン囊34への挿入点が異なる場合に応じて変化してもよい。曲折部57における先端部52の接線72は、基端部54に対して角度Cで形成されるのが好ましい。曲折部57がカニューレ50の挿入を形状的に制限するのに加えて、角度Cはまた、患者の顔面、鼻梁及び眉毛が、取り付けられた注射器に干渉しないように、ハブ56の角度を上げる。角度Cはまた、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル形態の薬剤、又は、生体侵食性(bioerodable)ポリマー又は非侵食性(non-bioerodable)ポリマーを含む形態の薬剤の送出を成功させるのに重要である。角度Cは約56度以下であることが好ましい。角度Cは約56度であることが最も好ましい。基端部54は約15mmの長さDを有するのが好ましい。カニューレ50の特定の用途に応じて角度C及び長さDには他の角度又は長さを使用してもよい。

【0023】

曲率半径Bは、カニューレ50を適切な位置に送ったときに、先端部52が強膜16を引きずったり、圧力を加えたりすることを抑え、貫通する危険を最小にする。また、曲率半径Bは、「テント」、即ち、テノン囊34を強膜16から引き離すことを防止し、眼周囲組織への貫通の危険を最小にする。成人の眼10のために、及びカニューレ50の上側頭又は下側頭テノン下挿入のために、曲率半径Bは約11.5mmから約14mmであることが好ましく、約12.5mmであることが最も好ましい。曲率半径Bは、平均的な成人の眼よりも大きいか又は小さい眼の患者に応じて、小さい眼の小児患者に応じて、又はテノン囊34への挿入点が異なる場合に応じて変化してもよい。

【0024】

カニューレ50は、下記の好ましい手法を使って、幅広い種類の薬剤調合物の注入に使用してもよい。第1の好ましい手法において、まず医師は従来の局所麻酔点眼薬を使って眼10を麻酔する。そのとき患者は下方及び自分の鼻の方向を見るように指示される。次に、医師は25ゲージ、5/8インチの針を使用して、眼10の上側頭四分円において、縁32の後方約4mmの個所で結膜36及びテノン囊34の両

方を貫通する。それから針を強膜16の外面に沿って、縁32の後方約8mmから約9mmの個所に送る。その後医師はこの個所に麻酔の小水泡を好ましくは約1mmから2mmの長さで作る。この水泡によって持ち上げられた組織を鉗子でつかみ、誘導針を使用して結膜36及びテノン囊34に穴をあける。誘導針はカニューレ50と同じゲージ数か又はカニューレ50より1ゲージ大きな外径を有するのが好ましい。次に医師は、従来の直線針を使用して従来の注射器に薬剤調合物を吸引する。針を取り除き、カニューレ50を注射器に取り付ける。薬剤調合物を先端62まで到達させるために、空気は全て注射器及びカニューレ50から取り除かれる。医師は誘導針によって作られた穴を介してカニューレ50をオリフィス64が強膜16を向いた状態で誘導する。強膜16の外面に接触する先端部52によって、曲折部57が誘導針によって作られた穴のところに到達するまでカニューレ50を眼の裏側に送る。この時点で、先端62が視神経22の中央から約5mmから約6mmでかつ班30から約2mmから3mmに位置することが好ましい。医師は注射器のプランジャーを作動させることにより薬剤調合物を注入し、薬剤貯蔵部38を班30の概ね上方で強膜16の外面上に形成する。これとは別に、上記手法は、眼10の下側頭四分円で行われてもよい。この場合、患者は上方及び自分の鼻の方向を見るように指示される。

【0025】

第2の好ましい手法において、まず医師は従来の局所麻酔点眼薬を使って眼10を麻酔する。次に、患者に下方及び自分の鼻の方向を見るように指示する。次に、医師は、眼10の上側頭四分円において、結膜36及びテノン囊34を縁32の後方約8mmから約9mmの個所で鋭利なはさみを使用して小さく切開する。医師は上記のように、薬剤調合物を従来の注射器に吸引し、カニューレ50を注射器に取り付ける。カニューレ50をその切開部を介してオリフィス64が強膜16に対面する状態で挿入する。先端部52を強膜16の外面に密接に接触させて、曲折部57が切開部に到達するまでカニューレ50を眼の裏側に向けて前進させる。この時点で、先端62が視神経22の中央から約5mmから約6mmでかつ班30から約2mmから3mmに位置することが好ましい。医師は注射器のプランジャーを作動させることにより薬剤調合物を注入し、薬剤貯蔵部38を班30の概ね上方で強膜16の外面上に形成す

る。必要ならば、注入された薬剤調合物の逆流を防ぐために切開部をカニューレ50の周りで巾着縫合(purse suture)によって閉じてよい。これとは別に、上記手法は、眼10の下側頭四分円で行われてよい。この場合、患者は上方及び自分の鼻の方向を見るように指示される。

【0026】

薬剤調合物の物理化学特性にもよるが、薬剤貯蔵部38によって薬学的に有効な薬剤は強膜16及び脈絡膜18を介して班30及び網膜20に数週間から数ヶ月を掛けて放出されるように制御される。カニューレ50を使用することにより「テント」即ち実質的なテノン囊34の伸張が発生しないので、繰り返し注入することが要求される場合、カニューレ50は結果として従来のカニューレよりも眼10に障害を与えることが極めて少ない。

【0027】

カニューレ50は、後方部26の多様な病気を治療するための幅広い種類の薬剤調合物を送出するために使用することができる。薬剤貯蔵部38を形成するために使用される薬剤調合物は、溶液、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル形成溶液、ゲル、生体侵食性(bioerodable)ポリマー又は非生体侵食性(non-bioerodable)ポリマーでよい。薬剤貯蔵部38を形成するために使用される薬剤調合物は1つまたはそれ以上の眼科的に許容できる医薬活性剤を含んでよく、また、従来の非活性インシipient(non-active incipients)を含んでもよい。この薬剤調合物として適切な医薬活性剤の例としては、抗生物質、抗ウィルス剤、抗真菌剤をこれらに限定することなく含む抗感染剤；抗アレルギー剤及び肥満細胞安定剤；ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤；Cox I及びCox II抑制剤をこれらに限定することなく含むシクロオキシゲナーゼ抑制剤；抗感染剤及び抗炎症剤の組み合わせ；うっ血除去剤；アドレナリン作用剤、抗 β -アドレナリン剤、抗 α -アドレナリン剤、副交感神経遮断剤、コリンエステラーゼ抑制剤、カルボニックアンヒドラーゼ抑制剤及びプロスタグランジンをこれらに限定することなく含む抗緑内障剤；抗緑内障剤の組み合わせ；抗酸化剤；栄養補給剤；非ステロイド抗炎症剤をこれらに制限することなく含む嚢様班水腫の治療薬；脈管新生抑制剤及び栄養補給剤をこれらに限定することなく含むARMD治療薬；ヘルペス性感染症及びCMV眼感染症の

治療薬；代謝拮抗薬及びフィブリン溶解剤(fibrinolytics)をこれらに限定することなく含む増殖性硝子体網膜症の治療薬；成長因子、代謝拮抗薬をこれらに限定することなく含む創傷調整剤；エリプロディル(eliprodiol)をこれらに限定することなく含む神経保護剤(neuroprotective drugs)；及びARMD、CNV、網膜症、ブドウ膜炎、班水腫及び緑内障をこれらに限定することなく含む後方部26の病気又は異常の治療用アンジオスタティックステロイド(angiostatic steroids)が挙げられる。このようなアンジオスタティックステロイド(angiostatic steroids)については、更に全面的に米国特許第5, 679, 666号及び第5, 770, 592号に開示される。このようなアンジオスタティックステロイド(angiostatic steroids)の好ましい一例として、4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)-17 α , 21-ジオール-3, 20-ジオン及び4, 9(11)-プレグナジエン(Pregnadien)-17 α , 21-ジオール-3, 20-ジオン-21-アセテートを含む。これら好ましいアンジオスタティックステロイド(angiostatic steroids)は、懸濁液として配合されるのが好ましい。嚢様班水腫の治療用の好ましい非ステロイド抗炎症剤はネパフェナック(nepafenac)である。従来の非活性賦形剤は、薬剤貯蔵部38の医薬活性剤の安定性、溶解性、浸透性、又は他の性質を強化する成分をこれらに限定することなく含んでよい。

【0028】

図3Aから3Eは、薬剤貯蔵部38を形成するカニューレの他の好ましい実施例を示す。これらカニューレのそれぞれは、図2のカニューレ50に記載のものと実質的に同一の基端部54、ハブ56、曲折部57及び中空孔58を有する。しかし、これらカニューレのそれぞれは特有の先端部を有する。これらカニューレのそれぞれのハブ56は、着脱自在に従来の注射器80に連結される。これらカニューレのそれぞれは、カニューレ50に関する上記手法と実質的に同様の方法で、薬剤貯蔵部38を概ね班30の上方で強膜16の外面上に直接形成するために使用できる。

【0029】

図3Aのカニューレ82は、オリフィス64aが先端部52aの先端62の端部上に位置する以外はカニューレ50の先端部52と形状的に実質的に同一の先端部52aを有する。同様に、図3Bのカニューレ84は、先端62が2つのオリフィス64及び64bを有する以外はカニューレ50の先端部52と形状的に実質的に同一の先端部52bを有

する。オリフィス64bは先端部52bの上側又は外側に配設されている。これとは別に、図3Bには示されていないが、オリフィス64及び64bを側方向にかつ対向側面上に配設してよい。

【0030】

図3Cのカニューレ86は、複数のオリフィス64c、64d、64e及び64fが先端62近くで先端部52c上に配設されている以外はカニューレ50の先端部52と形状的に実質的に同一の先端部52cを有する。オリフィス64cから64fは、図3Cに示される形態とは別の形態で先端部52c上に配設されるのが好ましい。カニューレ86は、より大きな薬物貯蔵部38を形成する必要があるときに有用である。先端部52cは、図3Cに示される4つのオリフィスよりも多いか又は少ないオリフィスで、又は、必要に応じて図3Cとは異なるオリフィス形態で形成されてよい。

【0031】

図3Dのカニューレ88は、先端62dが球状又はオリーブ形状を有する以外は図3Aのカニューレ82の先端部52aと形状的に実質的に同一の先端部52dを有する。従って、先端62は強膜を押し下げる強膜デプレッサとして役立ち、医師がカニューレ88を強膜16の外面に沿って誘導するときに、オフサルモスコープを通して先端62を見ることを可能にする。先端62は、テノン囊34と強膜16との間の経路をできるだけ小さくし、かつ強膜デプレッサとして機能する大きさにするのが好ましい。経路を小さくすることにより、薬剤調合物が薬剤貯蔵部38から前方に流れる可能性を最小にする。

【0032】

図3Eのカニューレ90は、先端62eに光ファイバー光源92を装備する以外は図2のカニューレ50の先端部52と形状的に実質的に同一の先端部52eを有し、医師がカニューレ90を強膜16の外面に沿って誘導するときに、オフサルモスコープを通して先端62eを見ることを可能にする。従来の電源94は、先端部52e及び基端部54の壁内に少なくとも部分的に配置されるのが好ましい従来の電線96を介して光ファイバー光源92に電氣的に連結される。光ファイバー光源92、電源94及び電線96は、必要に応じて、本明細書に開示されるカニューレのいずれに組み込まれてもよい。

【0033】

図4は、薬剤貯蔵部38を形成するカニューレ100の好ましい実施形態を概略的に図示する。カニューレ100は、図3Aのカニューレ82と実質的に同一形状を有する管孔(lumen)102を含む。カニューレ100はまた、管孔102に隣接して配置され、図3Aのカニューレ82と実質的に同一の形状を有する第2の分離した管孔104を含む。管孔102は二連管孔注射器106の管孔106bに着脱自在に連結されるハブ56を有する。管孔104は二連管孔注射器106の管孔106bに着脱自在に連結されるハブ56を有する。

【0034】

カニューレ100は、カニューレ50に対する上記手法と実質的に同様の方法で、薬剤貯蔵部38を概ね班30上方で強膜16の外面上に直接形成するために使用できる。しかし、カニューレ100は、薬剤貯蔵部38を形成するときに2つの別々の薬剤調合物の送出を可能とする。選択的に、カニューレ100の管孔104は、医薬活性剤の全てが調合された非生体侵食性(non-bioerodable)薬剤貯蔵部38を吸引するために使用でき、カニューレ100の管孔102は新しい薬剤貯蔵部38を注入するために使用できる。

【0035】

図5は、薬剤貯蔵部38を形成するカニューレ120の好ましい実施形態を概略的に図示する。カニューレ120は、管孔102及び管孔104が、カニューレの先端部近傍で単一オリフィス64fに近い点122で結合する以外にカニューレ100と実質的に同一形状を有する。

【0036】

カニューレ120は、カニューレ50に関する上記手法と実質的に同様の方法で、薬剤貯蔵部38を概ね班30上方で強膜16の外面上に直接形成するために使用できる。しかし、カニューレ120は、オリフィス64fから注出する直前に混合することを必要とする2つの分離の調合物の送出を可能とする。

【0037】

以上から、本発明は、班の近傍で人の眼の後方部に薬剤貯蔵部をテノン下送出するための改良された装置及び方法を提供する。本発明の装置及び方法は、患者

の安全を増し、医師にとって使用が簡単であり、幅広い種類の調合物を送出でき、外来患者に処方できる。本発明の装置及び方法は、ARMD、CNV、網膜症、網膜炎、ブドウ膜炎、班水腫、緑内障及びその他の後方部の病気を抑制するために医薬活性剤を眼の後方部へ局所的に送出的ことに特に有用である。本発明の装置及び方法は、また、懸濁液、乳濁液、軟膏又はゲル形態の薬剤、又は、生体侵食性ポリマー又は非生体侵食性ポリマーを含む形態の薬剤をテノン下送出的のに特に有用である。

【0038】

本発明は例示として本明細書で図解されており、かつ種々の変更が通常当業者によってなされ得る。例えば、本発明のカニューレは、班の概ね上方での好ましいテノン下薬剤送出に関して上記に説明されているが、カニューレは、テノン囊の下、かつ班を除く網膜の概ね上方で強膜外面上に直接薬剤を送出するために使用できる。他の例として、カニューレの先端部の円弧長及び／又は曲率半径は、所望により、班又は網膜の他の部の概ね上方でテノン囊又は強膜内に薬剤を送出するために変更されてよい。

【0039】

本発明の作用及び構造は上記説明から明らかであると思われる。図示または説明された装置及び方法は好ましいものであるとして特徴付けられているが、以下の請求の範囲で定めた発明の本旨及び範囲から離れずに変更及び改造を加えることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

ヒトの眼及び本発明の好ましい実施形態による薬剤貯蔵部を概略的に図示する側断面図である。

【図2】

本発明の好ましい実施形態による図1の薬剤貯蔵部を形成するカニューレを概略的に図示する側一部断面図である。

【図3】

(A) から (E) は、図2のカニューレの他の好ましい実施形態を概略的に図

示する側面図である。

【図4】

二連管孔を有する、図2のカニューレの好ましい実施形態を概略的に図示する側面図である。

【図5】

二連管孔を有する、図2のカニューレの第2の好ましい実施形態を概略的に図示する側面図である。

【図6】

第1の従来のカニューレを概略的に図示する側面図である。

【図7】

第2の従来のカニューレを概略的に図示する側面図である。

【図 1】

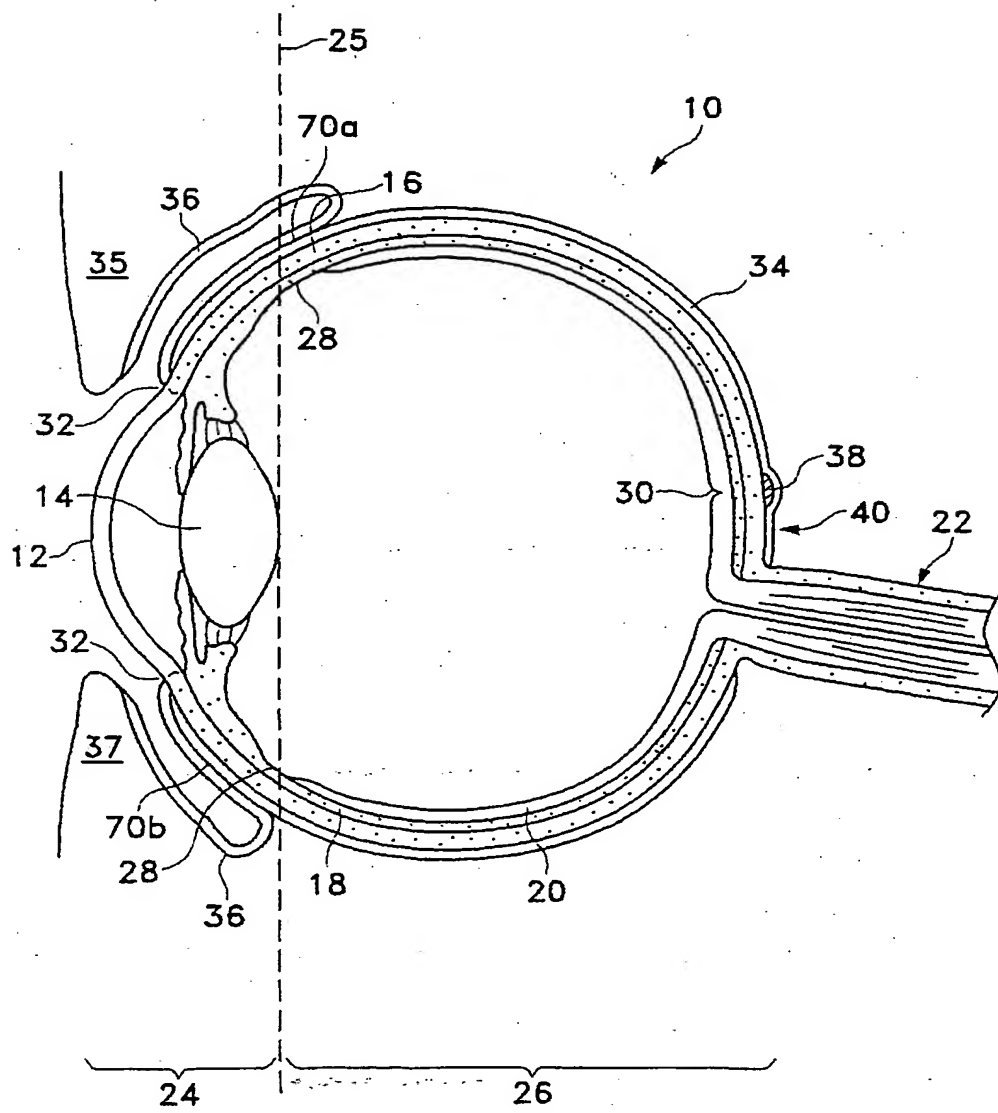
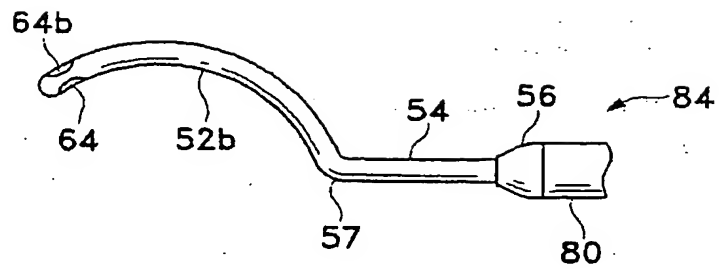


FIG. 1

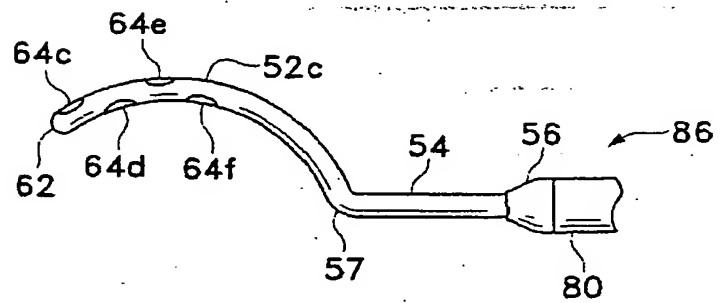
【図 3 B】

FIG. 3B



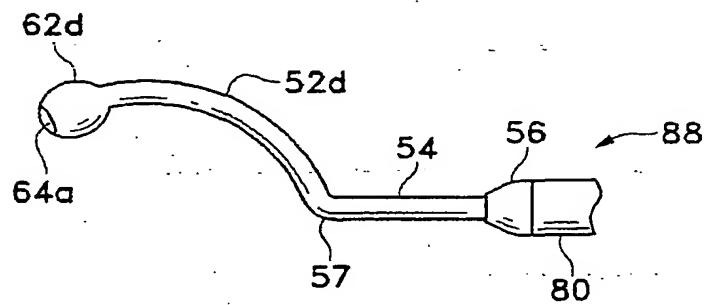
【図 3 C】

FIG. 3C



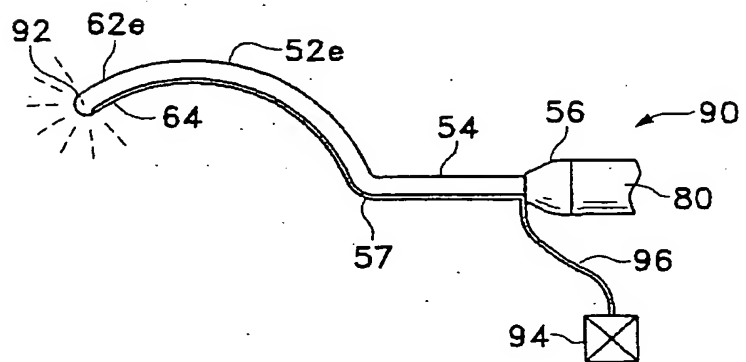
【図 3 D】

FIG. 3D



【図 3 E】

FIG. 3E



【図 4】

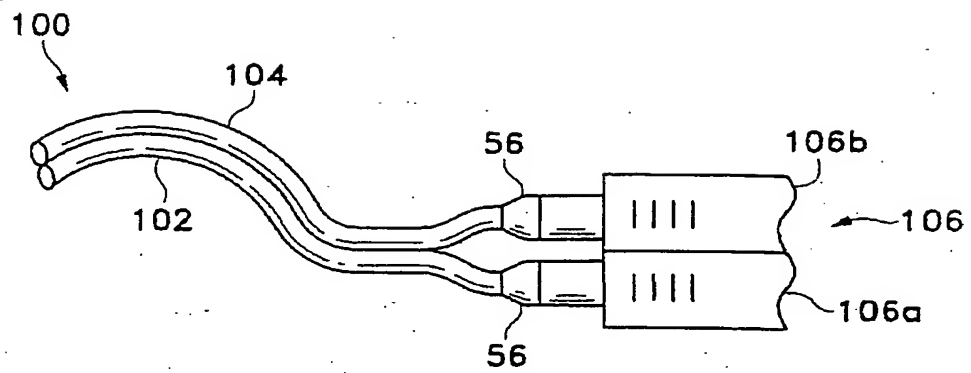


FIG. 4

【図 5】

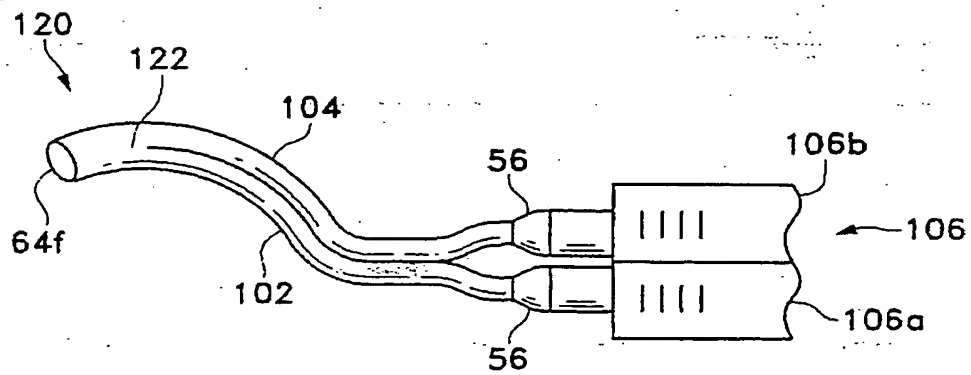


FIG. 5

【図6】

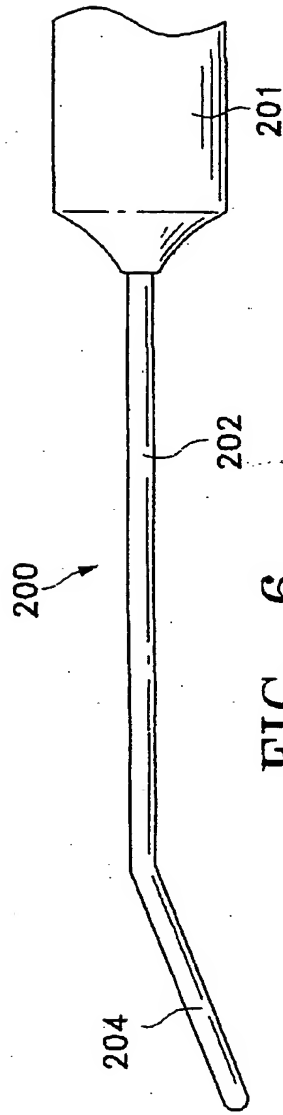


FIG. 6
(PRIOR ART)

【図 7】

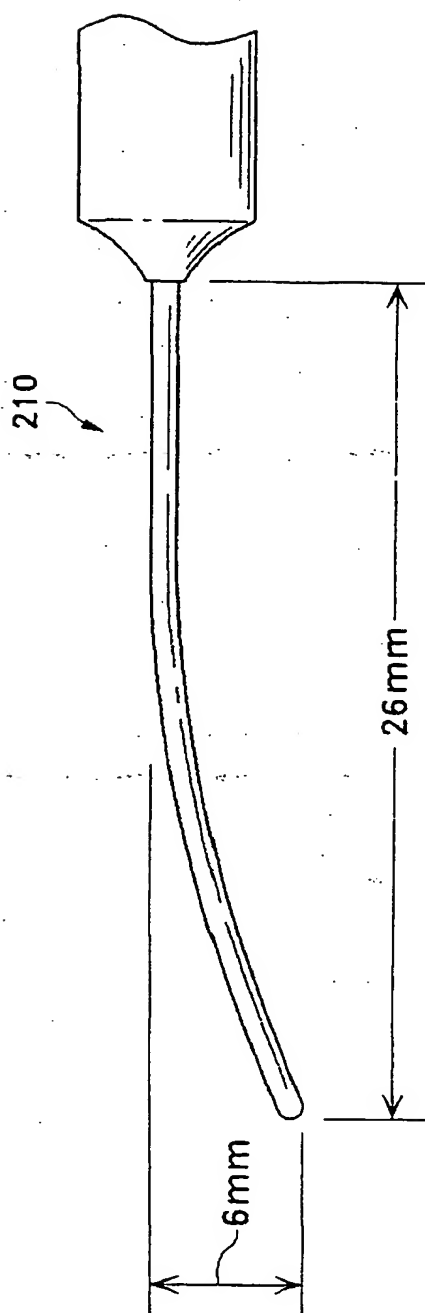


FIG. 7
(PRIOR ART)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 00/27367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 759 746 A (STRAUS JEFFREY G) 26 July 1988 (1988-07-26) the whole document	1, 17, 34
A	US 5 824 073 A (PEYMAN GHOLAM A) 20 October 1998 (1998-10-20) the whole document	1, 34
A	US 5 665 069 A (CUMER PATRICIA LYNN ET AL) 9 September 1997 (1997-09-09) the whole document	1, 34
A	US 5 167 618 A (KERSHNER ROBERT M) 1 December 1992 (1992-12-01) the whole document	1, 34

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2001

Date of mailing of the international search report

09/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Korth, C-F

(28)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/US 00/27367

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 20784 A (OREGON STATE) 28 October 1993 (1993-10-28) the whole document	1, 34

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

Inter national Application No
 PCT/US 00/27367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4759746 A	26-07-1988	NONE	
US 5824073 A	20-10-1998	US 5743274 A US 6059828 A US 6126687 A	28-04-1998 09-05-2000 03-10-2000
US 5665069 A	09-09-1997	NONE	
US 5167618 A	01-12-1992	NONE	
WO 9320784 A	28-10-1993	AU 4282793 A US 5364374 A	18-11-1993 15-11-1994

フロントページの続き

(72) 発明者 マーシュ、デイビッド アレン
アメリカ合衆国、テキサス 76132, フォ
ート ワース, オーバートン リッジ ブ
ールバード 5401, アpartment 1515

(72) 発明者 ストラブル, クレイグ ビー,
アメリカ合衆国、テキサス 76006, アー
リントン, #3121, リバープレイス ドラ
イブ 705

(72) 発明者 ヤーコビ, ヨセフ
アメリカ合衆国、テキサス 76132, フォ
ース ワース, スプリング バリー ウェ
イ 6805

(72) 発明者 ヨーク, ビリー エム,
アメリカ合衆国、テキサス 77304, コン
ロー, リバー ポインテ 1600, アパート
メント 1162

Fターム(参考) 4C066 AA01 BB01 CC01 DD08 FF01
FF03 KK04
4C167 AA02 BB07 BB08 CC13 GG02
GG21 HH08